



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : B01F 17/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/07463 (43) Date de publication internationale: 18 février 1999 (18.02.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01748 (22) Date de dépôt international: 5 août 1998 (05.08.98) (30) Données relatives à la priorité: 9710154 7 août 1997 (07.08.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3,rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BIBETTE, Jérôme [FR/FR]; 24,rue des Palanques, F-33000 Bordeaux (FR). FICHEUX Marie-Françoise [FR/FR]; Résidence Laurenzanne Bâtiment E, Rue des Erables, F-33170 Gradignan (FR). LEAL CALDERON, Fernando [FR/FR]; 8, impasse Jamin, F-33650 La Brède (FR). BONNAKDAR, Lida [LB/FR]; 138, rue Frédéric Sévène, F-33400 Talence (FR). (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: METHOD FOR RELEASING AN ACTIVE PRINCIPLE CONTAINED IN A MULTIPLE EMULSION (54) Titre: PROCEDE DE LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF CONTENU DANS UNE EMULSION MULTIPLE (57) Abstract <p>The invention concerns a method for the controlled release of an active principle contained in a multiple water-in-oil-in-water emulsion characterised in that: said multiple emulsion comprises an invert emulsion Ei with a aqueous phase A1 containing at least a hydrophilic active principle, said emulsion Ei being dispersed in the form of direct emulsion droplets Ed, in a continuous aqueous phase A2, with the two emulsions Ed and Ei stabilised by at least a surfactant, present in their respective continuous phases; and said multiple emulsion is brought in the presence of an effective amount of an agent for transforming it into a direct emulsion and induce the release of the active principle, contained in the aqueous phase A1 of emulsion Ei, in the aqueous phase A2.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte à un procédé pour libérer de manière contrôlée un principe actif contenu dans une émulsion multiple de type eau dans huile dans eau caractérisé en ce que: ladite émulsion multiple comprend une émulsion inverse Ei avec une phase aqueuse A1 qui contient au moins un principe actif hydrophile, ladite émulsion Ei étant dispersée sous forme de gouttelettes d'émulsion directe Ed, dans une phase continue aqueuse A2, avec les deux émulsions Ed et Ei stabilisées par au moins un agent de surface, présent au niveau de leurs phases continues respectives et en ce que ladite émulsion multiple est mise en présence d'une quantité suffisante d'un agent, de manière à la transformer en une émulsion directe et à induire la libération du principe actif, contenu dans la phase aqueuse A1 de l'émulsion Ei, dans la phase-aqueuse A2.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Procédé de libération d'un principe actif contenu
dans une émulsion multiple

La présente invention a pour objet un procédé pour libérer un principe actif contenu dans une émulsion multiple.

Par définition, une émulsion consiste en une dispersion de deux phases non miscibles entre elles, comme généralement un mélange d'une phase aqueuse et d'une phase huileuse. Une émulsion est dite directe, lorsqu'elle comprend des gouttelettes d'huile dispersées dans une phase aqueuse et inverse, lorsqu'il s'agit de gouttelettes d'eau dispersées dans une phase huileuse.

Les émulsions sont classiquement obtenues en cisillant l'une des phases à l'intérieur de l'autre phase, en présence d'au moins un agent de surface de type tensioactifs, polymères...

Ces agents de surface sont en fait choisis en fonction de la nature de l'émulsion envisagée. Dans le cas d'une émulsion directe, sont privilégiés les agents de surface possédant une balance hydrophile/lipophile (HLB) supérieure à 14. En revanche, des agents de surface d'HLB inférieure à 7, sont de préférence mis en oeuvre dans des émulsions inverses.

Le terme "HLB" (Hydrophilic Lipophilic Balance) désigne le rapport de l'hydrophilie des groupements polaires des molécules de tensioactifs à l'hydrophobie de la partie lipophile de ces mêmes molécules ; il s'agit d'un terme couramment utilisé dans le domaine des agents de surface (voir le Traité "Techniques de l'Ingénieur", chapitre A7610 : "Les agents de surface").

Les émulsions incorporant ces agents de surface, demeurent métastables dans un délai suffisamment long pour permettre leur valorisation dans de nombreux domaines d'application comme par exemple les industries cosmétique, de revêtement, alimentaire et pharmaceutique.

Dans le cas particulier des émulsions multiples, on a une superposition d'au moins deux émulsions. il s'agit par exemple d'une dispersion, dans une phase aqueuse, de globules huileux dans lesquels

sont dispersées de minuscules gouttelettes d'eau. Chacune de ces deux émulsions est bien entendu stabilisée grâce à l'incorporation, dans sa phase continue, d'un agent de surface tel que défini précédemment.

5 La présente invention vise précisément à tirer profit de ce type d'émulsion multiple, eau dans huile dans eau, pour véhiculer au moins un principe actif hydrophile et en permettre le relargage de manière contrôlée.

10 De part sa structure triphasique, une émulsion multiple, eau dans huile dans eau, s'avère avantageusement propice à l'encapsulation, au niveau de ses gouttelettes d'eau internes, de principes actifs hydrophiles. Les globules de la phase huileuse, dans lesquels sont émulsionnées lesdites gouttelettes d'eau confèrent un excellent barrage protecteur audits principes actifs, vis-à-vis du milieu extérieur. On peut ainsi envisager de véhiculer ces principes actifs via l'émulsion multiple.

15 La présente invention a précisément pour objet de proposer un procédé permettant de contrôler la libération de ce principe actif, encapsulé dans une émulsion multiple.

20 Au sens de la présente invention on entend définir par émulsion multiple, une émulsion eau dans huile dans eau, comprenant une émulsion inverse, Ei avec une phase aqueuse A1, en dispersion sous forme de gouttelettes d'émulsion directe Ed, dans une phase continue aqueuse A2, avec les deux émulsions Ed et Ei contenant, au niveau de leurs phases continues respectives, au moins un agent de surface en quantité suffisante pour les maintenir sous des formes stabilisées et différenciées au sein de ladite émulsion multiple. Le principe actif
25 hydrophile contenu dans l'émulsion multiple considérée selon l'invention, est présent au niveau de la phase aqueuse A1.

30 La démarche retenue pour libérer ce principe actif de l'émulsion multiple tire en fait partie des phénomènes de coalescence, susceptibles de se manifester au sein de celle-ci.

Par définition, une coalescence est une rupture d'un film fin, établi entre deux gouttes adjacentes. Dans le cas d'une émulsion multiple, ce type de coalescence peut se manifester à deux niveaux, le premier, entre les gouttelettes d'eau internes, présentes dans un globule huileux et le second, entre l'interface d'un globule huileux et certaines de ses gouttelettes d'eau internes.

De manière surprenante, il s'avère possible de contrôler ces phénomènes de coalescence c'est-à-dire de s'y opposer ou au contraire de les induire grâce à la mise en oeuvre dans ladite émulsion, de concentrations spécifiques en agents de surface.

Les études, réalisées dans le cadre de la présente invention, ont ainsi permis de mettre en évidence que le phénomène de coalescence déterminant plus particulièrement une instabilité de l'émulsion multiple, propice à la libération du principe actif, contenu dans les gouttelettes d'eau internes A1, est celui s'effectuant à l'interface d'un globule huileux et de certaines de ses gouttelettes d'eau internes A1. Il s'en suit un transfert du principe actif, contenu initialement dans ces gouttelettes d'eau A1, vers la phase aqueuse A2. Le principe actif se trouve alors en contact avec le milieu extérieur, contenant à l'origine ladite émulsion multiple, et peut donc exercer son activité.

Avantageusement, il s'avère possible de s'opposer ou au contraire d'induire la manifestation de ce phénomène de coalescence, en intervenant au niveau de la concentration en agent de surface dans la phase continue aqueuse A2 de l'émulsion Ed. Il existe un seuil de concentration critique au delà duquel on peut déclencher la fuite du contenu des gouttelettes d'eau internes A1 vers le milieu extérieur.

En conséquence, la présente invention propose un procédé pour libérer de manière contrôlée un principe actif, contenu dans une émulsion multiple de type eau dans huile dans eau caractérisé en ce que

- ladite émulsion comprend une émulsion inverse Ei avec une phase aqueuse A1 dans laquelle est incorporé au moins un principe actif

hydrophile, ladite émulsion Ei étant dispersée sous forme de gouttelettes d'émulsion directe Ed dans une phase aqueuse A2 avec les émulsions Ei et Ed stabilisées par au moins un agent de surface présent au niveau de leurs phases continues respectives et en ce que

- 5 - ladite émulsion multiple est mise en présence d'une quantité suffisante d'un agent pour la transformer en une émulsion directe de manière à induire la libération du principe actif contenu dans la phase aqueuse A1 de l'émulsion Ei dans la phase aqueuse A2.

10 Selon un mode privilégié de l'invention, l'agent de surface, impliqué au niveau de la phase aqueuse A2 de l'émulsion Ed, est présent à une concentration inférieure à sa concentration-seuil critique.

15 Au sens de l'invention on entend définir par une concentration-seuil critique, la valeur de concentration en agent surface au-delà de laquelle on induit une déstabilisation de l'émulsion multiple avec pour effet la libération du principe actif.

 Si la concentration en tensioactif hydrophile présent dans la phase aqueuse A2, est inférieure à cette concentration-seuil, alors on n'observe pas de coalescence pendant une période de l'ordre de plusieurs mois.

20 A l'inverse, si la concentration en tensioactif hydrophile présent dans la phase aqueuse A2, est supérieure ou égale à cette concentration-seuil, alors la coalescence et donc le relargage s'effectuent sur une échelle de temps variant de quelques jours à quelques minutes. Plus cette concentration est élevée, plus le temps de relargage est court.

25 La libération du principe actif sera considérée achevée lorsque la quasi-totalité des gouttelettes de la phase aqueuse A1 auront été relarguées dans la phase aqueuse externe A2. Cette libération sera donc appréciée rapide ou lente, selon le temps écoulé pour l'exécution de ce relargage.

30 Avantageusement, il s'avère ainsi possible de contrôler la libération du principe actif sur une durée plus ou moins longue en ajustant l'écart de

concentration entre la concentration-seuil critique et la concentration finale, obtenue par ajout d'agent de surface.

En fait, il a été observé que cette concentration-seuil pouvait être exprimée par rapport à la concentration micellaire critique, CMC, de l'agent de surface considéré.

La concentration micellaire critique est définie comme la concentration au-delà de laquelle les molécules tensioactives s'associent pour former des amas sphériques appelés micelles (voir par exemple "Galenica 5, agents de surfaces et émulsions", vol. 5.1, page 101, éditeur : Techniques et Documentation (Lavoisier)).

Toutefois, la valeur de cette concentration-seuil, exprimée par rapport à la CMC, varie également selon la valeur HLB de l'agent de surface.

C'est ainsi que pour un certain domaine de valeurs HLB, les agents de surface correspondants devront être présents, dans la phase aqueuse A2, à une concentration inférieure à leur concentration micellaire critique, si l'on veut éviter la libération du principe actif.

En revanche, pour un autre domaine de valeurs HLB, les agents de surface correspondants pourront être présents jusqu'à une concentration très supérieure à leur CMC, sans que soit observée cette libération du principe actif.

En règle générale, pour des agents de surface possédant une HLB de l'ordre de 40, c'est-à-dire très hydrophiles, la concentration seuil est comprise entre 1 et 20 CMC.

Dans le cas des agents de surface possédant une HLB comprise entre environ 12 et 20, cette concentration seuil est supérieure à 100 CMC.

De même, le diamètre des gouttelettes d'eau internes A1, le diamètre des gouttelettes d'émulsion Ed, la nature chimique du principe actif présent dans la phase aqueuse A1 ainsi que la quantité et le type de

tensioactif présent dans la phase huileuse de l'émulsion Ei affectent la valeur de cette concentration-seuil critique.

L'ensemble de ces paramètres sont donc à considérer pour apprécier la concentration-seuil critique pour un agent de surface spécifique, présent dans la phase continue aqueuse A2 de l'émulsion Ed.

L'appréciation de cette concentration-seuil critique, pour un agent de surface d'HLB donnée, peut être facilement effectuée à partir d'essais préliminaires selon le protocole décrit dans l'exemple 1 ci-après.

Cette appréciation peut par exemple être réalisée selon le protocole consistant à :

- préparer une émulsion multiple, incorporant le principe actif dans sa phase aqueuse interne, et comprenant un agent de surface dans la phase aqueuse externe A2 en quantité suffisante pour stabiliser ladite émulsion,

- ajouter dans la phase aqueuse A2 de ladite émulsion des quantités croissantes dudit agent de surface,

- doser, à l'issue de chaque ajout dudit agent de surface, la concentration en principe actif ayant ou non été relargué dans la phase aqueuse externe et

- relever la concentration en agent de surface à partir de laquelle est observée une accélération significative de la cinétique de relargage.

Généralement on relève la concentration en agent de surface à partir de laquelle 90 % du principe actif initialement présent au sein de la phase interne sont retrouvés dans la phase aqueuse externe en un laps de temps d'environ 10 heures.

En ce qui concerne la technique de dosage retenue pour estimer la concentration du principe actif relargué, elle varie bien entendu en fonction de la nature de ce principe actif. Il peut s'agir d'une mesure conductimétrique ou potentiométrique lorsque le principe actif est une

espèce ionique ou encore une technique par spectroscopie de fluorescence si le principe actif est fluorescent.

Bien entendu l'homme de l'art est à même de sélectionner la technique de dosage adéquate.

5 Avantageusement, il s'avère donc possible d'induire la libération du principe actif, contenu dans l'émulsion revendiquée, en mettant en présence l'émulsion directe Ed, avec un agent tel qu'il provoque, de part sa présence et éventuellement sa concentration, un transfert des gouttelettes d'eau internes A1 vers la phase aqueuse A2, transformant
10 ainsi l'émulsion multiple en une simple émulsion directe avec libération du principe actif dans le milieu extérieur.

 Selon un mode privilégié de l'invention, cet agent est de préférence un agent de surface qui est identique à l'agent de surface, présent dans la phase aqueuse A2 de l'émulsion Ed et tel que défini ci-après. De part
15 sa présence, il déplace la concentration initiale de cet agent de surface au delà de sa concentration-seuil critique et déclenche ainsi le phénomène de coalescence propice à la libération du principe actif.

 Toutefois, on peut également envisager que cette libération soit induite par un agent de nature différente de celle de l'agent de surface,
20 mis en oeuvre dans la phase aqueuse A2. Il peut ainsi s'agir d'un autre agent de surface ou encore d'un composé déjà présent dans le milieu extérieur où l'on envisage de libérer le principe actif.

 Cet agent peut notamment être un polymère de type polyvinyl pyrrolidone, polyéthylène glycol ou encore un hydrocolloïde comme la
25 gomme xanthane, le guar, la carraghénane ainsi que leurs dérivés.

 De préférence, l'agent de surface présent au niveau de la phase aqueuse A2 est un agent de surface hydrosoluble possédant une HLB supérieure à 14.

 A titre illustratif de ce type d'agents hydrosolubles, on peut
30 notamment citer les lécithines hydrosolubles, esters de sucrose, esters d'acides gras (dont les "Tweens"), alkylamides polyoxyéthylénés,

triglycérides sulfates, alkyles sulfates (dont le dodécyle sulfate de sodium SDS), alkyles éther sulfates, alkyles sulfonates, sels d'alkylamines (dont le Bromure de Tétradécyl Triméthylammonium TTAB), amines grasses, lipoamino-acides (dont les sérums d'albumine bovine ou humaine, la

5 bétalactoglobuline, la caséine), alkylbétaines, alkylpolyglycol éthers, copolymères d'oxydes d'alkylènes, polyesters modifiés et tensioactifs polymériques siliconés.

En ce qui concerne l'agent de surface présent dans la phase huileuse continue de l'émulsion Ei, il s'agit de préférence d'un agent de

10 surface liposoluble d'HLB inférieure à 7.

Les agents de surface liposolubles, susceptibles d'être mis en oeuvre dans l'émulsion selon l'invention, peuvent être choisis parmi les

15 lécithines liposolubles, les esters de sorbitanne et d'acides gras (dont les "Span"), polyalkylènes dipolyhydroxystéarates, acides gras, monoglycérides, esters de polyglycérol, polyricinoléate de polyglycérol et esters d'acide lactique et tartrique.

La phase continue de l'émulsion Ei est une phase huileuse composée de préférence d'au moins une huile choisie parmi les huiles

20 végétales, animales ou minérales.

L'émulsion inverse Ei comprend de préférence environ 50 % à 99 % en volume de cette phase continue pour 1 % à 50 % de phase aqueuse

25 A1.

Quant à l'émulsion directe Ed, elle comprend de préférence de 50 % à 99 % en volume de phase aqueuse A2 pour 1 % à 50 % de cette

30 émulsion inverse Ei.

En ce qui concerne le principe actif hydrophile, présent dans l'émulsion revendiquée, il peut s'agit d'un composé actif dans l'un des domaines suivants à savoir pharmaceutique, cosmétique, phytosanitaire, alimentaires et/ou des revêtements de type peinture *ou routier* par

exemple.

Il peut ainsi être choisi parmi les vitamines (E, C), enzymes, insuline, agents antalgiques, antimitotiques, anti-inflammatoires ou anti-glaucomateux, vaccins, agents anti-cancéreux, antagonistes narcotiques, agents de détoxification (salicylates, barbiturates), agents dépilatoires, agents correcteurs ou masqueurs de goût, sels hydrosolubles, agents rupteurs (émulsions de bitume) acides, bases, vinaigre, glucose, colorants, conservateurs ou leurs mélanges.

Bien entendu, la concentration en ce principe actif de la phase aqueuse A1 est à définir dans chaque cas particulier par l'homme de l'art en fonction de l'efficacité attendue.

L'invention est en particulier utile pour accélérer la rupture des émulsions du bitume lors de leur étalement sur les chaussées. Dans cette application particulière, on incorpore un agent rupteur, généralement un sel ou une solution à pH basique dans une émulsion multiple et on en provoque son relargage par mise en contact de ladite émulsion avec l'émulsion de bitume. Dans ce cas particulier, c'est la présence de l'agent de surface présent dans l'émulsion de bitume qui initie le relargage de cet agent rupteur. Il s'en suit donc une accélération de la rupture du bitume, induite précisément par cet agent rupteur.

La présente invention vise en particulier l'application du procédé revendiqué au relargage d'un agent rupteur dans le domaine des revêtements routiers et plus particulièrement dans le cadre de l'application d'un revêtement à base de bitume.

Dans un autre domaine d'activité comme celui de la pharmacie, l'invention permet également le temps de relargage des temps de principe actif.

Ceci est avantageux sur deux points, il s'en suit une meilleure assimilation du principe actif par l'organisme traité et une optimisation de l'efficacité du principe actif.

Les exemples et figures présentés ci-après sont soumis à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

FIGURE 1 : Photographie microscopique d'une émulsion multiple après 2 mois de stockage à température ambiante.

FIGURE 2 : Détermination de la concentration seuil critique d'un agent de surface dans une émulsion multiple.

5 FIGURES 3 : Evolution structurale d'une émulsion multiple. Photographie microscopique de l'émulsion fraîchement préparée (3a) et après 2 jours de stockage (3b).

10 FIGURES 4 : Evolution structurale au cours du temps d'une émulsion multiple. Photographie au temps zéro (4a), à 5 heures (4b) et après 13 jours de stockage (4c).

FIGURE 5 : Courbe de cinétique de relargage.

EXEMPLE 1

15 Préparation d'une émulsion multiple stabilisée par un agent de surface d'HLB égal à 40, dans la phase aqueuse A2.

20 Dans un premier temps, on prépare une émulsion inverse, eau dans dodécane, monodispersée et stabilisée par du Span 80®, (monooléate de sorbitan de la société Sigma). Cette émulsion est préparée en introduisant lentement la phase aqueuse dispersée (80 % en volume) sous faible cisaillement (de l'ordre de $1\,000\text{ s}^{-1}$) dans une phase continue constituée d'un mélange dodécane/Span 80 dans un rapport pondéral 1/1. On ajoute du chlorure de sodium NaCl (0,1 M) destiné à simuler la présence du principe actif dans la phase aqueuse A1. Avantageusement, il a été

25 démontré que la présence de ce sel renforce la stabilité de l'émulsion inverse Ei (Aronson M.P., Petko M.F., J. Colloid Interface Sci. 1993, 159, 134). L'émulsion polydispersée initiale est transformée par une technique de cristallisation fractionnée (Bibette J., J. Colloid Interface Sci. 1991, **147**, 474) en une émulsion monodispersée.

30 Le diamètre des gouttes est d'environ $0,3\text{ }\mu\text{m}$.

La stabilité de cette émulsion a été éprouvée au cours du temps. De même, l'addition d'un agent de surface jusqu'à une concentration de 2 % en masse, à une température de 20°C, dans l'émulsion, diluée dans du dodécane à raison de 10 % en volume, n'induit aucune séparation de phase ou de phénomène d'agrégation.

Il a été ensuite préparé plusieurs émulsions multiples à partir de cette émulsion inverse en la mélangeant à une solution aqueuse contenant du sulfate de dodécyle de sodium (SDS, HLB = 40) à diverses concentrations, inférieures et supérieures à sa concentration micellaire critique qui est de $8 \cdot 10^{-3}$ moles/l.

L'essai consiste à mettre en présence avec précaution (sur une surface de 1 cm^2) des volumes équivalents (1 cm^3) de l'émulsion inverse et d'eau contenant des quantités variables en agent de surface SDS et une concentration en AgNO_3 , à une concentration de 10^{-3} moles/l. On détecte le transfert de l'eau, contenue dans les gouttelettes inverses, vers la phase aqueuse macroscopique, par l'observation d'un précipité d' AgCl qui se forme à l'interface macroscopique, lorsque le contenu interne transfère vers la phase externe. En effet, lorsque les gouttelettes d'eau se déplacent via un phénomène de coalescence de l'émulsion inverse supérieure à la phase aqueuse inférieure, la phase supérieure devient progressivement transparente alors que la phase inférieure devient progressivement laiteuse. On observe que pour une concentration inférieure à environ 10 CMC en SDS, les gouttelettes d'eau ne transfèrent pas vers la seconde phase même pour un temps s'écoulant sur plusieurs jours.

Au-dessus de cette concentration limite, les gouttelettes d'eau transfèrent rapidement (en moins de 48 heures) à l'intérieur de la seconde phase.

Afin de réduire le délai de diffusion à travers la phase supérieure, le même essai a été répété sous faible centrifugation. En appliquant une accélération de l'ordre de 10^4 g (g étant l'accélération de gravité) pendant

15 minutes, les gouttes de l'émulsion inverse soit se concentrent au niveau de l'interface eau-huile ou transfèrent vers la phase aqueuse inférieure. Le transfert via le phénomène de coalescence se réalise pour la même concentration à l'intérieur de la phase aqueuse inférieure c'est-à-dire 10 CMC en SDS.

EXEMPLE 2

Détermination de la concentration seuil critique d'un tensioactif dans une émulsion multiple.

Le but de cette étude est de suivre de manière quantitative la libération d'un sel contenu dans une émulsion double.

I. Obtention d'une émulsion double monodisperse.

L'émulsion double est préparée en deux étapes.

1^{ère} étape

On prépare une émulsion inverse, eau dans dodécane, monodisperse et stabilisée par du span 80.

On introduit la phase aqueuse (80 % en volume) sous faible cisaillement (de l'ordre de 1000 s^{-1}) dans une phase continue constituée d'un mélange dodécane/span (1:1 massique). La phase aqueuse contient du chlorure de potassium à 1 mole par litre. Ce sel joue le rôle de la substance active devant être relarguée. L'émulsion polydisperse initiale est transformée par une technique de cristallisation fractionnée de façon à obtenir une émulsion monodispersée (Bibette J., J. Colloid Interface Sci., 1991, **147**, 474).

Les caractéristiques de l'émulsion inverse obtenue après dilution sont :

- Fraction volumique d'eau salée : $\phi_{iv} = 10 \%$.
- Concentration massique en span 80 dans le dodécane = 2 % m.
- Diamètre des gouttelettes : $\sigma_i = 0,3 \mu\text{m}$.

2^{ème} étape

L'émulsion inverse précédente est à son tour émulsionnée dans une phase aqueuse contenant un tensioactif hydrophile (SDS). On obtient ainsi une émulsion double constituée de globules huileux contenant des gouttelettes d'eau issues de la première étape.

On fabrique l'émulsion double à l'aide d'un microfluidiseur (Jet homogenizer de chez LABPLANT). Cette méthode consiste à mettre en contact, sous très haute pression, la phase dispersée et la phase continue, puis à éjecter le mélange par un trou de faible diamètre (0,1 mm).

Les caractéristiques de l'émulsion double obtenue sont :

- Fraction volumique d'émulsion inverse : $\phi_{iv} = 20 \%$.
- Concentration en SDS dans la phase aqueuse externe : $C_{SDS} = CMC/10$.
- Taille moyenne des globules = 4 μm .

II. Etude de la libération du sel.

II.1. Principe du dosage potentiométrique.

La concentration du KCl, initialement incorporé dans la phase aqueuse interne de l'émulsion double est mesurée dans la phase aqueuse externe par potentiométrie.

Le dosage potentiométrique repose sur la mesure d'une différence de potentiel entre une électrode indicatrice (Ag/AgCl) et une électrode de référence (électrode au sulfate mercurieux) plongées dans la solution colloïdale contenant l'électrolyte à doser (ion Cl^-). La concentration de l'ion Cl^- est dans ce cas directement reliée au potentiel ΔE de l'électrode Ag/AgCl par une relation du type :

$$\Delta E = \beta + \alpha \log C_q \text{ (relation de NERNST).}$$

On peut alors, par l'intermédiaire d'une droite d'étalonnage, connaître à tout instant la concentration en ion Cl^- libérée dans la phase aqueuse externe.

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de graphe dans la figure 2.

L'abscisse de la courbe représente le temps exprimé en minutes et l'ordonnée représente le pourcentage de sel relargué dans la phase aqueuse externe.

Les cinétiques obtenues mettent en évidence, avec les observations microscopiques, deux scénarios de libération du sel.

Dans l'un des cas, pour une concentration en SDS supérieure ou égale à 10 CMC, on constate que le relargage se fait rapidement (temps correspondant à une libération totale du sel inférieur à 500 minutes) et que la libération est d'autant plus rapide que la concentration en SDS est importante. On observe dans ce cas, par microscopie optique, une transformation de l'émulsion double en émulsion simple (absence de gouttelettes dans les globules). On en déduit qu'il s'agit d'une libération par coalescence.

A l'inverse, lorsque la concentration en SDS est inférieure à la concentration seuil de 10 CMC, on note que la libération du sel dans la phase aqueuse externe est très lente. Cette libération a lieu par diffusion passive et non par coalescence car l'émulsion conserve son caractère double.

EXEMPLE 3

Influence de la concentration en agent de surface dans l'émulsion directe sur la stabilité de l'émulsion multiple.

Dans cet essai on prépare une émulsion multiple en dispersant l'émulsion inverse dans une phase aqueuse continue contenant l'agent de surface SDS, à une concentration égale au dixième de sa concentration micellaire critique. La phase inverse est la même que celle décrite précédemment en exemple 1 : la fraction volumique en gouttes d'eau y est présente à une concentration de 10 % en volume avec 0,1 mole/l de NaCl,

pour une concentration en agent de surface de 2 %. L'émulsion multiple est donc composée de 90 % en volume d'une phase aqueuse externe et de 10 % de la phase inverse. On applique un taux de cisaillement élevé de l'ordre de 10 000 tours/minute à l'aide d'un dispositif Ultra-turrax pendant 10 secondes à un volume total de 50 m³ de la composition globale, ce qui conduit à l'apparition de gouttes doubles dans lesquelles la teneur en eau et la taille des gouttelettes sont conservées. L'aspect visuel microscopique de cette émulsion multiple, après deux mois de stockage à température ambiante, est représenté en figure 1.

On observe des gouttes doubles, avec chacune d'entre elles contenant des petites gouttes d'eau inverses. Aucun phénomène de coalescence entre les globules doubles larges, n'est observé à cette concentration de SDS après deux mois de stockage.

On répète cet essai, en faisant varier la concentration de l'agent de surface à l'intérieur de la phase aqueuse externe C_e , la double émulsion étant fraîchement préparée, et on note la durée d'existence des gouttelettes d'eau internes. On observe ainsi que la double émulsion se conserve (plus d'un mois) ou se transforme en une émulsion directe (dans un délai de quelques heures) selon la concentration en SDS. Cette transition s'opère pour exactement la même concentration que celle mentionnée en exemple 1 c'est-à-dire environ 10 CMC. La figure 3(a) représente la double émulsion juste après sa préparation pour une concentration en SDS de 10 CMC et la figure 3(b) montre la même émulsion après 2 jours. On observe ainsi sous microscope, que seuls des phénomènes de coalescence entre les minuscules gouttes d'eau inverses et l'interface des gouttes directes sont responsables de l'évolution qui est observée.

Par ailleurs, on ne note, dans le laps de temps de cet essai, aucun phénomène de coalescence des gouttelettes inverses à l'intérieur du globule double. On observe uniquement une diminution progressive de la concentration en gouttelettes internes. De ces observations, il ressort

donc qu'il n'existe aucun phénomène de coalescence entre ces gouttes internes et que les seuls phénomènes de coalescence existant sont ceux existant entre les minuscules gouttes et l'interface des globules.

5 **EXEMPLE 4**

Préparation d'une émulsion multiple stabilisée par un agent de surface d'HLB égale à 15, présent dans la phase aqueuse A2.

10 On prépare des émulsions multiples selon le protocole décrit dans les exemples précédents en utilisant, dans la phase aqueuse A2, à titre d'agent de surface, le Tween 80. Son HLB est de 15 et sa concentration micellaire critique de 10^{-3} moles/l. Le même type de résultat est observé. Le transfert des gouttelettes d'eau interne est également tributaire de la concentration C_e de l'agent de surface dans la phase externe. Dans ce
15 cas, la concentration limite est d'environ 200 CMC.

Les figures 4a, 4b et 4c sont des photographies microscopiques de cette double émulsion avec une concentration C_i de 100 CMC et une concentration C_e de CMC/10 respectivement fraîchement préparées (4a), après 5 heures (4b) et après 13 jours (4c).

20 On observe pour cet agent de surface, que les gouttelettes d'eau internes coalescent entre elles. Cette instabilité apparaît rapidement et conduit à quelques gouttes d'eau interne de surface plus importante, toujours prisonnière des globules huileux.

25 **EXEMPLE 5**

Détermination de l'effet de la concentration en agent de surface de la phase aqueuse A2 sur la valeur du seuil de concentration.

30 On prépare différentes émulsions selon le protocole défini dans l'exemple n° 1. On fait varier la concentration du tensioactif (SDS) présent dans la phase aqueuse externe et on observe au microscope optique à

contraste de phase (Zeiss Axiovert 100) l'évolution temporelle de l'émulsion double. La courbe de la figure 5 rend compte de l'évolution du temps caractéristique de relargage en fonction de la concentration de tensioactif présent dans la phase aqueuse externe. Le temps

5 caractéristique de relargage est défini comme le temps au bout duquel la quasi-totalité des gouttelettes de phase A1 a été relarguée dans la phase aqueuse externe A2 (par coalescence). Comme indiqué, ce temps est apprécié de façon visuelle à l'aide d'un microscope. On remarque que le

10 temps de relargage passe de plusieurs jours lorsque la concentration est inférieure ou égale à 10 CMC à seulement quelques heures quand la concentration est égale à 40 CMC.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour libérer de manière contrôlée un principe actif contenu dans une émulsion multiple de type eau dans huile dans eau caractérisé en ce que :

- ladite émulsion multiple comprend une émulsion inverse Ei avec une phase aqueuse A1 qui contient au moins un principe actif hydrophile, ladite émulsion Ei étant dispersée sous forme de gouttelettes d'émulsion directe Ed, dans une phase continue aqueuse A2, avec les deux émulsions Ed et Ei stabilisées par au moins un agent de surface, présent au niveau de leurs phases continues respectives et en ce que

- ladite émulsion multiple est mise en présence d'une quantité suffisante d'un agent, de manière à la transformer en une émulsion directe et à induire la libération du principe actif, contenu dans la phase aqueuse A1 de l'émulsion Ei, dans la phase aqueuse A2.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'agent de surface contenu dans la phase aqueuse A2 de l'émulsion Ed y est présent à une concentration inférieure à sa concentration-seuil critique.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que l'agent ajouté à l'émulsion multiple est un agent de surface identique à celui présent dans la phase aqueuse A2 de l'émulsion Ed.

4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que cet agent de surface est introduit en quantité suffisante pour que sa concentration au niveau de la phase aqueuse A2 soit supérieure à sa concentration-seuil critique.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent de surface présent dans la phase continue aqueuse A2 de l'émulsion Ed possède une HLB supérieure à 14.

5 6. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que pour un agent de surface possédant une HLB de l'ordre de 40, présent dans la phase aqueuse A2 de l'émulsion Ed, la concentration seuil est comprise entre 1 et 20 CMC.

10 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que pour un agent de surface possédant une HLB comprise entre 12 et 20 présent dans la phase aqueuse A2 de l'émulsion Ed, la concentration seuil est supérieure à 100 CMC.

15 8. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent de surface présent dans la phase continue aqueuse A2 de l'émulsion Ed est de préférence choisi parmi les lécithines hydrosolubles, esters de sucrose, esters d'acides gras, alkylamides polyoxyéthylénés,
20 triglycérides sulfates, alkyles sulfates, alkyles éther sulfates, alkyles sulfonates, sels d'alkylamines, amines grasses, lipoamino-acides, alkylbétaines, alkylpolyglycol éthers, copolymères d'oxydes d'alkylènes, polyesters modifiés, tensioactifs polymériques siliconés.

25 9. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent de surface présent dans la phase continue de l'émulsion Ei possède une HLB inférieure à 7.

30 10. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent de surface présent dans la phase continue de l'émulsion Ei est de préférence choisi parmi les lécithines liposolubles, les esters de

sorbitanne et d'acides gras, polyalkylènes dipolyhydroxystéarates, acides gras, monoglycérides, esters de polyglycérol, polyricinoléate de polyglycérol, esters d'acide lactique et tartrique.

5 11. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la phase continue de l'émulsion Ei est une phase huileuse composée d'au moins une huile choisie parmi les huiles minérales, végétales ou animales.

10 12. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le principe actif en solution dans la phase aqueuse A1 est de préférence un composé choisi parmi les vitamines, enzymes, insuline, les agents antalgiques, antimitotiques, anti-inflammatoires ou anti-glaucomateux, vaccins, agents anti-cancéreux, antagonistes narcotiques,
15 agents de détoxification, agents dépilatoires, agents correcteurs ou masqueurs de goût, sels hydrosolubles, *agents rupteurs*, acides, bases, vinaigre, glucose, colorants, conservateurs ou leurs mélanges.

20 13. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'émulsion directe Ed, comprend de préférence en volume de 50 à 99 % d'une phase continue aqueuse A2 pour 1 à 50 % d'émulsion inverse Ei.

25 14. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'émulsion inverse Ei est de préférence composée en volume de 50 à 99 % d'une phase continue pour 1 à 50 % de phase aqueuse A₁.

30 15. Application d'un procédé selon l'une des revendications 1 à 14 pour le relargage contrôlé d'un agent rupteur dans le cadre de l'application d'un revêtement à base de bitume.

1/5

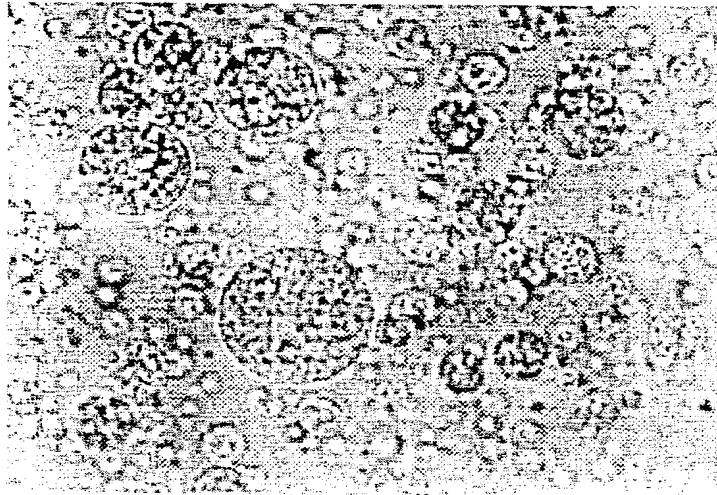
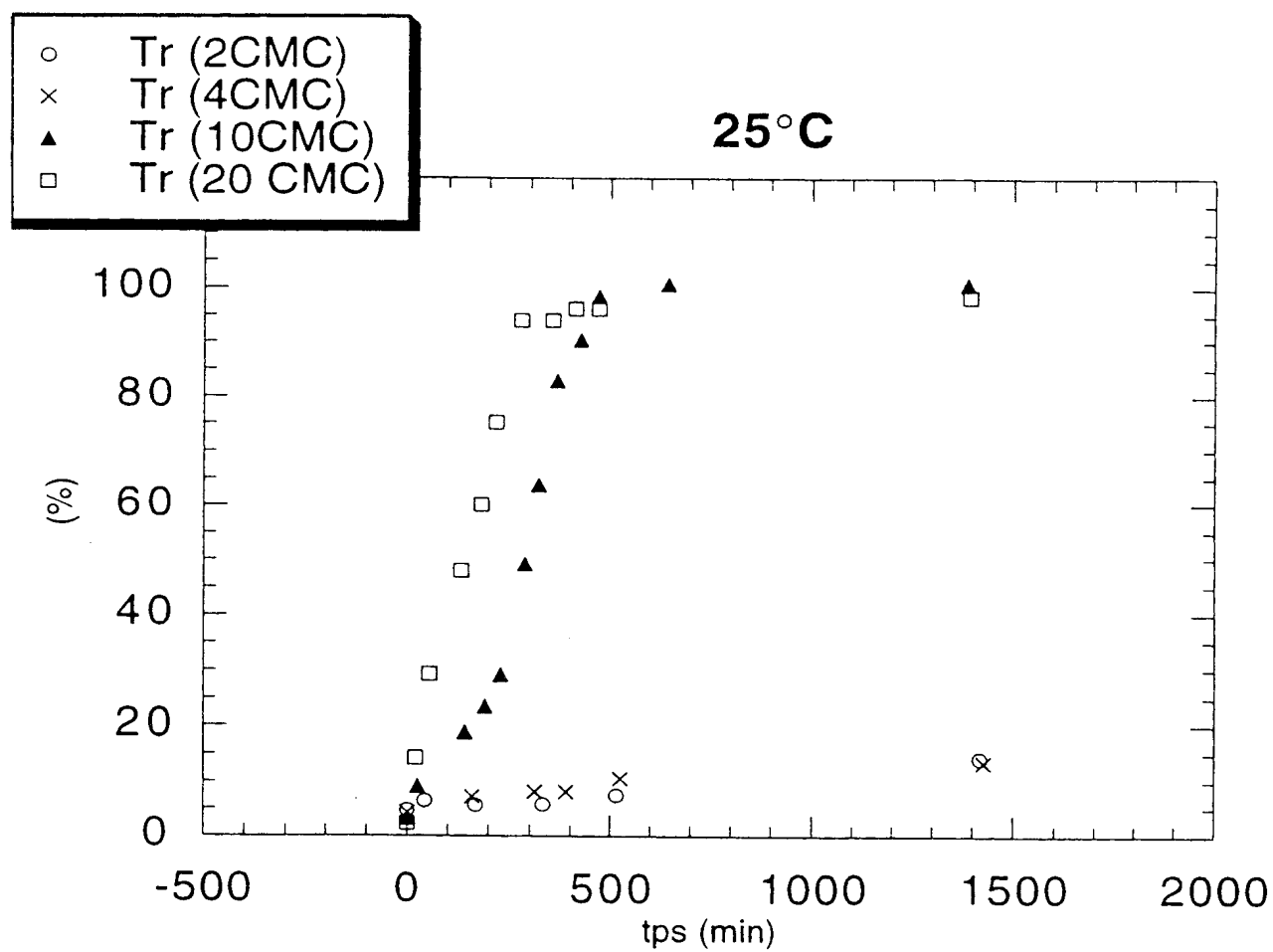


FIG. 1

2 / 5

FIG. 2

3/5

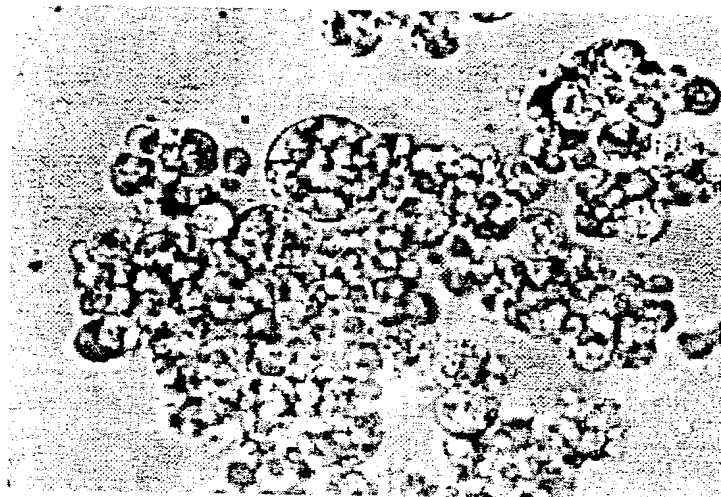


FIG. 3a

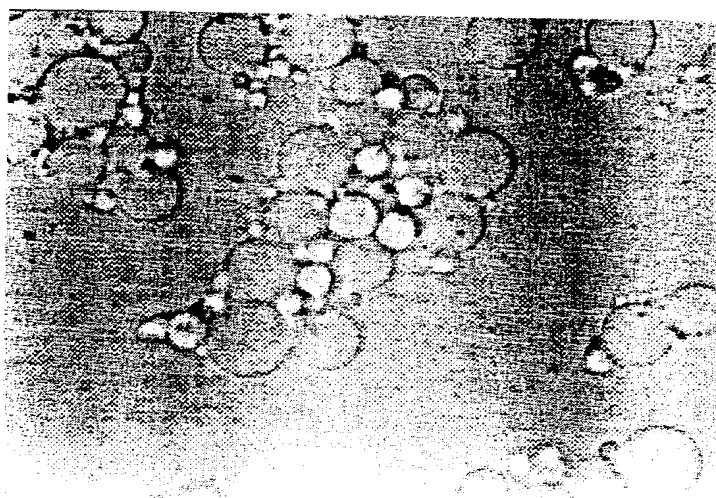


FIG. 3b

4/5

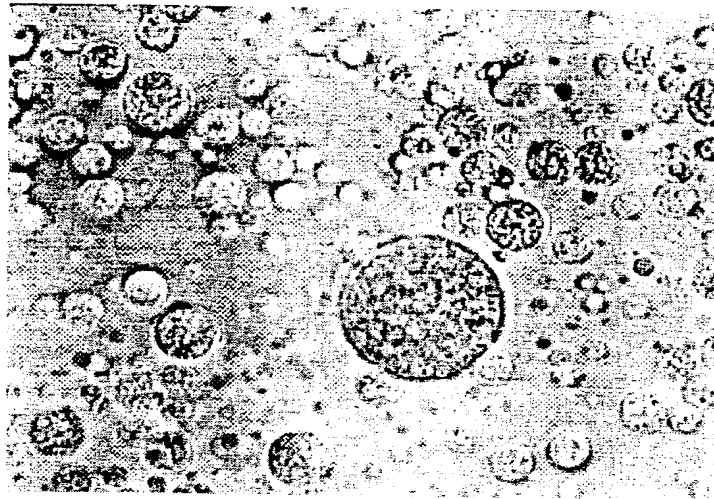


FIG. 4a

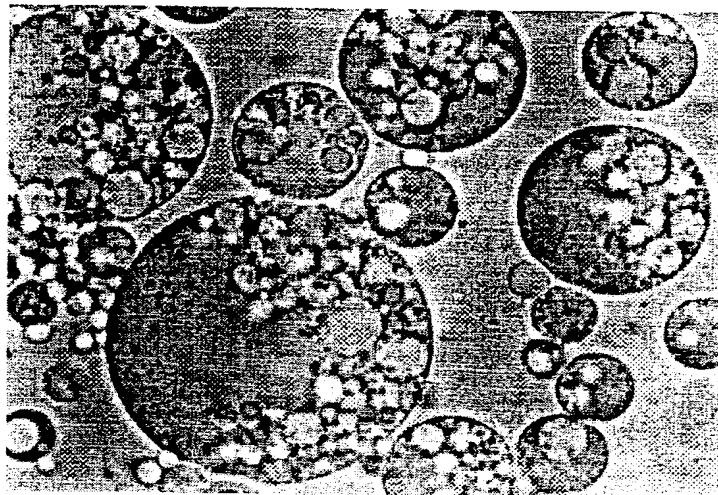


FIG. 4b

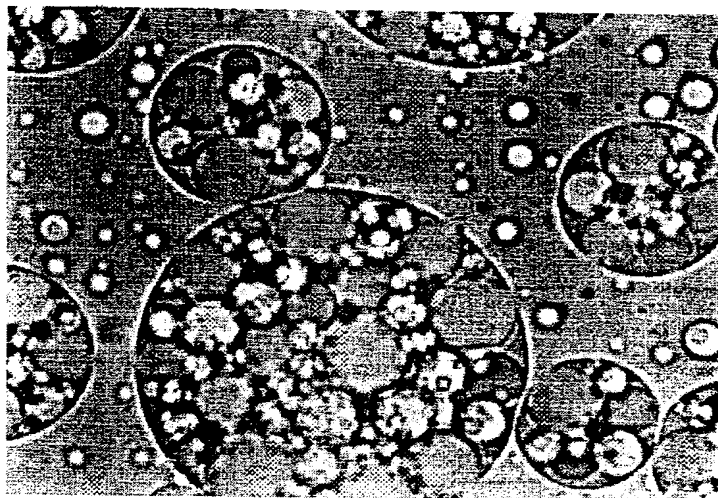
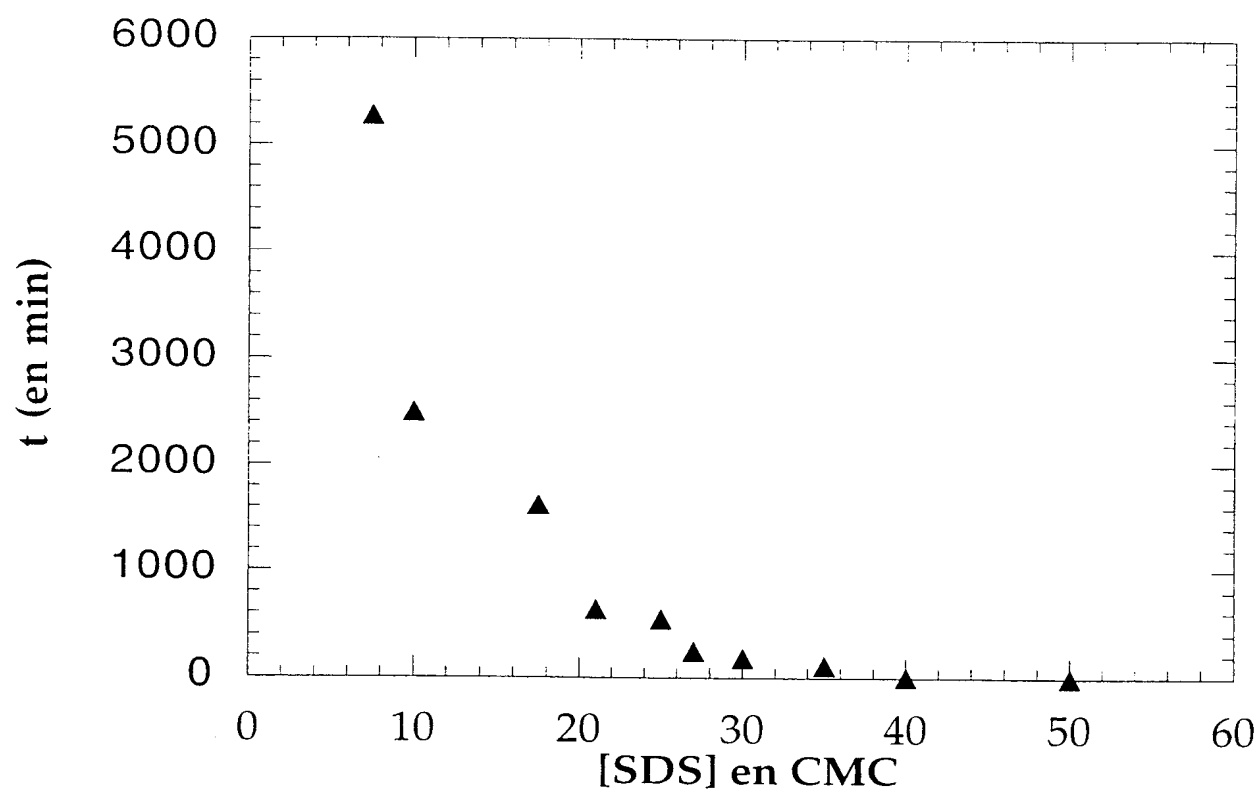


FIG. 4c

5 / 5

FIG.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01F17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 B01F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 717 978 A (HELENE CURTIS INC.) 26 June 1996 see claims 1-52	
A	DE 195 09 301 A (HENKEL KG.) 19 September 1996 see claims 1-9	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 1998

Date of mailing of the international search report

10/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fouquier, J-P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: International Application No.

PCT/FR 98/01748

Patent document cited in search report	- Publication date	Patent family member(s)	- Publication date
EP 717978 A	26-06-1996	US 5589177 A	31-12-1996
		AU 4026395 A	13-06-1996
		AU 688632 B	12-03-1998
		AU 4027195 A	13-06-1996
		CA 2163854 A	07-06-1996
		CN 1138982 A	01-01-1997
		FI 955866 A	07-06-1996
		NO 954916 A	07-06-1996
		NZ 280599 A	27-07-1997
		ZA 9510058 A	04-06-1996
DE 19509301 A	19-09-1996	WO 9628245 A	19-09-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 98/01748

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 B01F17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 B01F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 717 978 A (HELENE CURTIS INC.) 26 juin 1996 voir revendications 1-52 ---	
A	DE 195 09 301 A (HENKEL KG.) 19 septembre 1996 voir revendications 1-9 -----	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 décembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fouquier, J-P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 98/01748

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 717978 A	26-06-1996	US 5589177 A	31-12-1996
		AU 4026395 A	13-06-1996
		AU 688632 B	12-03-1998
		AU 4027195 A	13-06-1996
		CA 2163854 A	07-06-1996
		CN 1138982 A	01-01-1997
		FI 955866 A	07-06-1996
		NO 954916 A	07-06-1996
		NZ 280599 A	27-07-1997
		ZA 9510058 A	04-06-1996
DE 19509301 A	19-09-1996	WO 9628245 A	19-09-1996